

Compsn. to treat acne by treating deep and surface layers of skin - comprises two types of vesicle contg. the same or different active ingredients, one penetrating deep layers, the other surface layers

Patent Number : EP-661036

International patents classification : A61K-007/00 A61K-007/48 A61K-009/127 A61K-009/133 A61K-045/00 A61K-031/575 A61K-047/44

• Abstract :

EP-661036 A Anti-acne compsn. for the simultaneous treatment of the superficial and the deep layers of skin, comprises: (i) a dispersion of lipidic vesicles capable of penetrating the deep layers of skin and contg. 1 antimicrobial, antiseptic, antibiotic, anti-inflammatory or antiseborrhoeic agent or retinol or one of its derivs.; (ii) a vesicular dispersion capable of penetrating the superficial layers of skin and contg. 1 keratolytic, protective, moisturising or antioxidant agent.

USE - The compsn. is used to treat acne, esp. in the form of an ointment (all claimed). The compsn. can also be used in aq. gels, emulsions, lotions, etc. and partic. as oil droplets dispersed by the vesicles (FR-A-2485921 and FR-A-2490504).

ADVANTAGE - The means of delivering the same or different active agents to the superficial and deep layers of skin, simultaneously, is not available in prior art. (Dwg.0/0)

EP-661036 B Anti-acne composition for the simultaneous treatment of the surface layers and deep layers of the skin, characterized in that it comprises a first dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the deep layers of the skin and which contains at least one first active agent chosen from antimicrobial agents, antiseptic agents, antibiotics, anti-inflammatory agents, anti-seborrhoeic agents, retinol and the derivatives thereof, for treating these deep layers, and a second dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the surface layers of the skin and which contain at least one second active agent chosen from keratolytic agents, protective agents, moisturizing agents and anti-oxidants, for treating these surface layers, on condition that: 1) if a first active agent is retinol or derivatives thereof, a second active agent is not a keratolytic agent or a moisturizing agent; 2) if a first active agent is an anti-inflammatory agent, a second active agent is not a keratolytic agent, a protective agent or a moisturizing agent. (Dwg.0/0)

US5679374 A An anti-acne composition for the simultaneous treatment of the layers of the stratum corneum and deep layers of the skin comprising a dispersion mixture of:

(a) a first dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the deep layers of the skin and containing at least one active agent selected from the group consisting of antimicrobial agents, anti-inflammatory agents, anti-seborrhoeic agents, retinol and retinol compounds, for treating these deep layers; and

(b) a second dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the layers of the stratum corneum of the skin and which contain at least one active agent selected from the group consisting of keratolytic agents, protective agents, moisturizing agents and anti-oxidants, for treating these layers of the stratum corneum,

and wherein said vesicles of said first dispersion ensure a distribution of N-(1-oxyl-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl)-N-dimethyl-N-hydroxyethylammonium iodide (ASL) in the stratum corneum $>1 \times 10^{-7}$ cm²/s and in that said vesicles of said second dispersion ensure a distribution of ASL in the stratum corneum $<1 \times 10^{-7}$ cm²/s. (Dwg.0/0)

• Publication data :

Patent Family : EP-661036 A1 19950705 DW1995-31 A61K-007/00 Fre 12p * AP: 1994EP-0402895 19941215 DSR: AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE
FR2714602 A1 19950707 DW1995-32 A61K-009/133 17p AP: 1993FR-0015865 19931230
CA2138873 A 19950701 DW1995-39 A61K-007/48 Fre AP: 1994CA-2138873 19941222
BR9405482 A 19950919 DW1995-47 A61K-007/48 AP: 1994BR-0005482 19941229
JP07309781 A 19951128 DW1996-05 A61K-045/00 9p AP: 1994JP-0326411 19941227
EP-661036 B1 19960828 DW1996-39 A61K-007/00 Fre 8p AP: 1994EP-0402895 19941215 DSR: AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE
DE69400428 E 19961002 DW1996-45 A61K-007/00 FD: Based on EP-661036 AP: 1994DE-6000428 19941215; 1994EP-0402895 19941215
ES2094034 T3 19970101 DW1997-08 A61K-007/00 FD: Based on EP-661036 AP: 1994EP-0402895 19941215
HUT071722 T 19960129 DW1997-38 A61K-007/48 AP: 1994HU-0003821 19941229

US5679374 A 19971021 DW1997-48 A61K-009/127

7p AP: 1994US-0367422 19941230
JP2714541 B2 19980216 DW1998-12 A61K-007/00 9p FD: Previous Publ. JP7309781 AP: 1994JP-0326411 19941227
CA2138873 C 19991214 DW2000-18 A61K-007/48 Fre AP: 1994CA-2138873 19941222
RU2128506 C1 19990410 DW2000-24 A61K-009/127 AP: 1994RU-0045285 19941229

Priority n° : 1993FR-0015865 19931230

Covered countries : 17

Publications count : 13

Cited patents : EP-571063; US4217344 1.Jnl.Ref

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (OREA) L'OREAL SA

Inventor(s) : FANCHON C; RIBIER A; SEGOT E; SIMONNET J

THIS PAGE BLANK (USPTO)

• **Accession codes :**

Accession N° : 1995-233111 [31]
Sec. Acc. n° CPI : C1995-107568

• **Derwent codes :**

Manual code : CPI: A12-V01 B01-D02
B02-C B02-Z B03-A B04-B01B B04-C03C
B05-A03A B05-B01P B07-A03 B07-D10
B10-A17 B10-C02 B10-E02 B12-M02 B14-
N17 D08-B09A E10-E04M1 E25-B03

Derwent Classes : A96 B05 D21 E19

Compound Numbers : R01833-M R00148-
M R10728-M R10728-M R00113-M
R00113-M R11382-M R11382-M R02049-
M R02049-M R01862-M 9531-14301-M
9531-14301-M R01833-M R04124-M
R04124-M

• **Update codes :**

Basic update code : 1995-31
Equiv. update code : 1995-32; 1995-39;
1995-47; 1996-05; 1996-39; 1997-38; 1997-
48; 1998-12; 2000-18; 2000-24

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication : **0 661 036 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **94402895.0**

(51) Int. Cl.⁶ : **A61K 7/00, A61K 9/127**

(22) Date de dépôt : **15.12.94**

(30) Priorité : **30.12.93 FR 9315865**

(43) Date de publication de la demande :
05.07.95 Bulletin 95/27

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

(71) Demandeur : **L'OREAL**
14, rue Royale
F-75008 Paris (FR)

(72) Inventeur : **Fanchon, Chantal**
105, Qual Branly
F-75015 Paris (FR)
Inventeur : **Ribler, Alain**
5, Rue Jean-Jacques Rousseau
F-75001 Paris (FR)
Inventeur : **Simonnet, Jean-Thierry**
24, Rue Léon Frot
F-75011 Paris (FR)
Inventeur : **Segot, Evelyne**
2, Allée des Eplivants
F-94130 Nogent-sur-Marne (FR)

(74) Mandataire : **Lhoste, Catherine**
L'OREAL,
90 rue du Général Roguet
F-92583 Cllichy Cédex (FR)

(54) **Composition antiacnéique pour le traitement simultané des couches superficielles et profondes de la peau, son utilisation.**

(57) La composition antiacnéique de l'invention pour le traitement simultané des couches superficielles et profondes de la peau, comprend une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents antimicrobiens, antiseptiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, antiséborrhéiques, le rétinol et ses dérivés pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents kératolytiques, protecteurs, hydratants et antioxydants pour traiter ces couches superficielles.

EP 0 661 036 A1

La présente invention a pour objet une composition pour le traitement cosmétique ou dermatologique des imperfections ou affections de la peau, y compris le cuir chevelu. Elle se rapporte plus particulièrement à une composition antiacnéique de ce type, comprenant au moins un actif véhiculé par au moins deux catégories distinctes de vésicules lipidiques.

5 L'invention se rapporte aussi à une utilisation de cette composition pour le traitement antiacnéique de la peau, et à un procédé de traitement antiacnéique de la peau.

L'acné est l'une des maladies affectant le plus souvent, et à des degrés divers, la population juvénile entre 15 et 30 ans. L'acné est dû essentiellement à l'accroissement, au moment de la puberté, de la production d'androgènes tels que la testostérone stimulant les glandes sébacées pour augmenter la production de sébum. On constate simultanément une hyperkératinisation du conduit folliculaire créant dans le follicule pilosébacé un environnement nutritif riche pour la flore bactérienne et favorable notamment à la prolifération de germes anaérobies diphthéroïdes tels que les *Propionibacteria* (*Acnés*, *Granulosum*, *Avidum*), et par conséquent l'inflammation de la peau.

Pour traiter l'acné, on utilise généralement des agents kératolytiques comme l'acide salicylique ou ses dérivés en vue d'éliminer les peaux mortes ou hyperkératinisées ainsi que des agents anti-bactériens.

On connaît de nombreux exemples de compositions cosmétiques ou dermatologiques destinées au traitement de la peau présentant un ou des actifs adaptés au traitement de la peau, encapsulés dans des vésicules ou sphérules lipidiques (appelées aussi liposomes).

On entend par vésicules ou sphérules lipidiques des particules formées d'une membrane constituée par un ou plusieurs feuillets concentriques, ces feuillets comportant une ou plusieurs couches bimoléculaires de lipides amphiphiles encapsulant une phase aqueuse. La phase aqueuse peut contenir des substances actives hydrosolubles et les couches bimoléculaires de lipides amphiphiles peuvent contenir des substances actives lipophiles.

Ces sphérules ont généralement un diamètre moyen compris entre 10 nm et 5000 nm.

25 Parmi les nombreux documents publiés concernant cette matière, on peut citer le certificat d'addition français 2408387 qui décrit une composition à base de dispersions aqueuses de sphérules lipidiques ioniques ou non ioniques encapsulant au moins une substance active. Plus précisément, ce document décrit des compositions contenant au moins deux dispersions de sphérules contenant des actifs différents dans le but d'obtenir un système mixte, c'est-à-dire un système où l'on associe une première dispersion de sphérules contenant une première catégorie de substance active à une seconde dispersion de sphérules contenant une autre catégorie de substance active, qui permet aux deux catégories de substances d'agir simultanément au moment du traitement et d'obtenir éventuellement un effet synergique qui ne se produirait pas si l'on faisait agir successivement et séparément ces deux catégories de substances.

La demanderesse a maintenant mis au point des compositions cosmétiques et/ou dermatologiques, antiacnéiques permettant l'action simultanée de deux actifs différents et permettant, de plus, à ces actifs d'agir dans des zones différentes de la peau, c'est-à-dire dans les couches superficielles et dans les couches profondes de la peau, augmentant de ce fait très nettement l'efficacité de ces compositions et l'effet complémentaire ou synergique des actifs antiacnéiques mis en oeuvre.

La demanderesse a également mis au point des compositions cosmétiques ou dermatologiques, antiacnéiques permettant au même actif d'agir simultanément dans les couches superficielles et dans les couches profondes de la peau assurant un traitement plus complet et donc plus efficace du désordre dont elle souffre.

Or, les désordres de la peau du type acné concernent à la fois une atteinte des couches superficielles de la peau et une altération conjointe des couches plus profondes de l'épiderme et du derme.

Il est bien connu que la peau est constituée de couches superficielles, le *Stratum Corneum*, et de couches profondes, l'épiderme vivant et le derme. Or, on ne savait pas dans l'art antérieur délivrer spécifiquement tel actif dans les couches superficielles et, simultanément, le même ou tel autre actif dans les couches profondes.

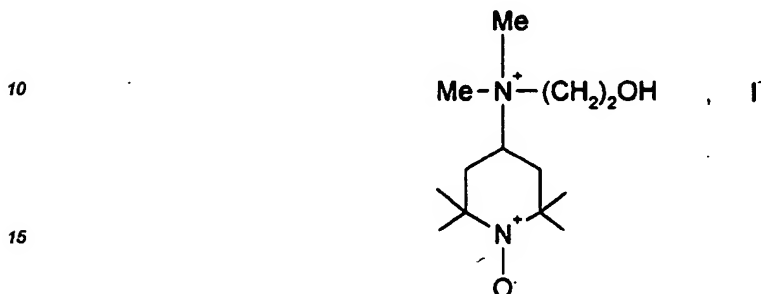
La présente invention a pour objet une composition pour le traitement antiacnéique simultané des couches superficielles et profondes de la peau, caractérisée en ce qu'elle comprend une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents antimicrobiens, antiseptiques, anti-inflammatoires, antiséborrhéiques, antibiotiques, le rétinol (vitamine A) et ses dérivés pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents kératolytiques, protecteurs, hydratants et antioxydants pour traiter ces couches superficielles.

55 Selon un mode de réalisation particulier, les actifs contenus dans la première dispersion de vésicules et dans la deuxième sont les mêmes.

La demanderesse a utilisé un moyen de tri des vésicules permettant à l'homme de l'art de sélectionner aisément les vésicules lipidiques aptes à véhiculer l'actif dans les couches profondes de la peau, appelées vési-

cules de profondeur, et celles aptes à véhiculer l'actif dans les couches superficielles de la peau, appelées vésicules de surface.

Ce tri s'effectue sur la base de la constante de diffusion D d'une sonde introduite dans les vésicules. Cette sonde est l'ASL [l'iodure de N-(1-oxyl-2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl)-N-diméthyl-N-hydroxyéthylammonium] de formule :



Les vésicules pour lesquelles la constante de diffusion D de la sonde dans le *Stratum Corneum* est $> 1.10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ sont les vésicules aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau.

Les vésicules pour lesquelles la constante de diffusion D de la sonde dans le *Stratum Corneum* est $< 1.10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ sont les vésicules aptes à véhiculer l'actif dans les couches superficielles de la peau.

Les vésicules de la première catégorie, dites de profondeur, sont en général à l'état fluide à température ambiante (autour de 20°C), et celles de la seconde catégorie, dites de surface, sont en général à l'état gélifié à la température ambiante. Le moyen de reconnaître l'état des vésicules consiste à déterminer la température de transition de phase (lamellaire fluide-gel) du lipide principal constituant leur membrane, par analyse thermique différentielle (ATD).

D'autres caractéristiques de ces vésicules sont en relation avec leur aptitude à délivrer l'actif plus ou moins en profondeur dans la peau. C'est en particulier le cas du taux d'encapsulation.

Le glucose est un marqueur classiquement utilisé pour ce type de détermination (cf. notamment Liposomes a practical approach de R.R.C. New, IRL Press (1990), p. 125-136).

Le taux d'encapsulation est exprimé par le volume de solution de glucose, encapsulée dans les vésicules, mesuré en μl par rapport à l'unité de poids (mg) des lipides constituant la membrane. Ce taux d'encapsulation est déterminé immédiatement après l'étape de séparation du glucose libre et du glucose encapsulé (T_0) ainsi que vingt-quatre heures après cette séparation ($T_{24 \text{ heures}}$).

La différence entre ces 2 déterminations successives illustre la perméabilité des vésicules vis-à-vis du glucose encapsulé, ce qu'on peut encore appeler leur potentiel d'encapsulation.

La première catégorie de vésicules (délivrant l'actif dans les couches profondes de la peau) présente un fort potentiel d'encapsulation des petites molécules hydrosolubles classiquement modélisées par le glucose, ce potentiel d'encapsulation se maintenant au moins 24 heures. La seconde catégorie de vésicules (délivrant l'actif dans les couches superficielles de la peau) ne retient pas le glucose à l'état encapsulé pendant le même temps.

Les lipides principaux constituant les vésicules de la première catégorie (actif délivré en profondeur) comportent au moins une chaîne grasse linéaire et saturée, de longueur allant de 16 à 30 atomes de carbone tels que les phospholipides hydrogénés (de plantes ou d'oeuf), les phospholipides synthétiques saturés tels que la dipalmitoyl-phosphatidylcholine, les alkyléthers ou alkylesters de polyols à une, deux ou trois chaînes grasses par molécule. Ces lipides sont utilisés seuls ou en mélange.

Les lipides principaux constituant les vésicules de la seconde catégorie (actif délivré en surface) sont choisis en particulier dans le groupe comprenant des lipides ioniques tels que notamment les phospholipides naturels à base de plantes ou d'oeuf, contenant des chaînes grasses insaturées ayant de 16 à 30 atomes de carbone ; des lipides non ioniques tels que les alkyléthers ou alkylesters de polyols comportant une ou plusieurs chaînes grasses par molécule, dont au moins une chaîne grasse de longueur inférieure à 16 atomes de carbone, tels que le lauryl polyglycéryl-6-céataryl glycol éther, décrit en détail dans la demande de brevet FR 92-09603 déposée par L'Oréal.

On peut de façon connue incorporer dans la phase lipidique constituant la membrane lipidique des vésicules, au moins un additif choisi dans le groupe formé des stérols (phytostérols, cholestérol, phytostérols polyoxyéthylénés) ; des alcools, diols et triols à longue chaîne (phytanetriol), des amines à longue chaîne et leurs dérivés ammonium quaternaire des esters phosphoriques d'alcools gras et leurs sels alcalins (Na, K) tels que

le dicétylphosphate, le dicétylphosphate de sodium, les alkylsulfates (cétylsulfate de sodium), les sels alcalins du cholestérol sulfate ou du cholestérol phosphate, le sel de sodium de l'acide phosphatidique, les lipoaminoacides et leurs sels tels que les acylglutamates de sodium.

On peut citer comme exemple de vésicules de la première catégorie (délivrant l'actif dans les couches profondes de la peau) les vésicules obtenues à partir des lipides suivants (nom CTFA) :

- A/ cholestérol / lipoaminoacide caséique notamment dans un rapport pondéral 45/45/10 (où A est un cétyléther de triglycéryle commercialisé par la société Chimex sous le nom Chimexane NL) ;
- B/ cholestérol / dicétylphosphate notamment dans un rapport pondéral 60/135/15 (où B est un mélange de mono, di et tricétyléther de triglycéryle commercialisé par la société Chimex sous le nom Chimexane NT) ;
- Span 40 (de chez Ici ou Sorbitan palmitate)/ cholestérol / acylglutamate de sodium (commercialisé sous le nom HS11 par la société Ajinomoto), notamment dans un rapport pondéral 47,5/47,5/5 ;
- Stéarate de PEG 8 / cholestérol / acylglutamate de sodium avec notamment un rapport pondéral 47,5/47,5/5 (où le stéarate de PEG 8 est le polyéthylène glycol à 8 motifs d'oxyde d'éthylène commercialisé par la société Unichema sous le nom Stéarate PEG 400) ;
- Stéarate de PEG 8 / cholestérol / phytanetriol / acylglutamate de sodium avec notamment un rapport pondéral 47,5/20/27,5/5 ;
- Lécithine hydrogénée / phytostérolpolyoxyéthyléné à 5 motifs d'oxyde d'éthylène notamment dans un rapport pondéral 60/40 ;
- distéarate de méthylglucose polyoxyéthyléné à 20 motifs d'oxyde d'éthylène / cholestérol / acylglutamate de sodium notamment dans un rapport pondéral 45/45/10 (le distéarate étant par exemple celui vendu sous le nom Glucam E 20 distéarate par Amerchol) ;
- A / cholestérol / dicétylphosphate avec notamment un rapport pondéral 47,5/47,5/5 ;
- distéarate de diglycéryle (par exemple celui vendu par Nihon sous le nom Emalex DS G2) /cholestérol / acylglutamate de sodium dans un rapport pondéral 45/45/10 ;
- mono et distéarate de saccharose (par exemple celui vendu par Grillo sous le nom Grilloten PSE 141 G) / cholestérol / acylglutamate de sodium, notamment dans un rapport pondéral 45/45/10 ;
- tristéarate de tétraglycéryle (par exemple celui vendu par Nikkol sous le nom Tetraglyn 3S) / cholestérol / acylglutamate de sodium, notamment dans un rapport pondéral de 45/45/10.

On peut citer comme exemples de vésicules de la deuxième catégorie (délivrant l'actif dans les couches superficielles de la peau) les vésicules obtenues à partir des lipides suivants :

- Lécithine de toumesol ;
- Natipide II (lécithine de soja / éthanol / eau dans un rapport pondéral 60/20/20 commercialisé par Nattermann) ;
- C (lécithine de soja / cholestérol / propylène glycol dans un rapport pondéral 40/30/30 commercialisé par Nattermann sous le nom NAT 50 PG) ;
- D / dimyristylphosphate notamment dans un rapport pondéral 95/5 (où D est un éther de lauryl polyglycéryl-6-catéarylglycol commercialisé par Chimex sous le nom Chimexane NS).

Le tableau I ci-après donne pour certaines vésicules obtenues à partir des lipides ci-dessus, la constante de diffusion D de l'ASL dans le *Stratum Corneum* et dans l'épiderme/derme ainsi que le taux d'encapsulation du glucose, et la température de transition de phase du lipide principal constituant la membrane. La constante de diffusion a été mesurée pour une concentration en ASL encapsulé de 0,35 % en poids par rapport au poids total de la composition.

TABLEAU I

Réf.	SYSTEMES LIPIDIQUES		Proportions % en poids (mg)	Coefficient de diffusion D en 10-7 cm2 s-1 dans le Stratum Corneum	Taux d'encapsulation glucose en µl/mg		Température de transition de phase en °C
	1ère catégorie = profond				To	T24h	
1	A/cholestérol/lipoaminoacide caséique		45/45/10 (67,5/67,5/15)	42	7,5	6,8	50
2	B/cholestérol/dicétylphosphate		60/35/5 (90/52,5/7,5)	58	11,1	11,1	54
3	Span 40/cholestérol/acylglutamate de sodium		47,5/47,5/5 (71,25/71,25/7,5)	42	13,8	13,8	50
4	Stéarate de PEG 8/cholestérol/ acylglutamate de sodium		47,5/47,5/5 (71,25/71,25/7,5)	42	14,4	14,4	55
5	Stéarate de PEG 8/cholestérol/ phytanetriol/acylglutamate de sodium		47,5/20/27,5/5 (71,25/30/ 41,25/7,5)	8,3	4,1	3,0	55
6	Lécithine hydrogénée/phytostérol polyoxyéthylène		60/40 (90/60)	8	6,0	4,8	80
7	2ème catégorie = surface Lécithine de tournesol		100 (150)	0,3	1,6	0	< 0
8	Natipide II (lécithine de soja/ éthanol/eau)		20/16/64 (30/24/86)	0,4	0,4	0	< 0
9	C (lécithine de soja/stérols/ propylène glycol)		60/20/20 (90/30/30)	0,25	1,8	0	< 0
10	D/dimynistylphosphate		95/5 (142,5/7,5)	0,3	2,0	0	14

La mesure de la constante de diffusion D s'effectue par combinaison de deux méthodes utilisant une sonde paramagnétique, l'ASL : la résonance paramagnétique électronique (RPE) unidimensionnelle et périodique d'une part et l'imagerie cinétique RPE d'autre part. Ces deux méthodes sont décrites respectivement dans les articles International Journal of Pharmaceutics, 62 (1990) p. 75-79, Elsevier de V. Gabrijelcic et al. "Evaluation of liposomes as drug carriers into the skin by one-dimensional EPR imaging" et Periodicum Biologorum vol. 93, n° 2, p. 245-246, (1991) de V. Gabrijelcic et al. "Liposome entrapped molecules penetration into the skin measured by nitroxide reduction kinetic imaging".

La mesure du taux d'encapsulation s'effectue comme décrit dans le document RRC New cité précédemment et celle de la température de transition de phase comme décrit ci-dessus.

Avantageusement, on utilise simultanément plusieurs actifs dans chaque catégorie de vésicules, présentant la même fonction et/ou conférant à la peau, en surface et en profondeur, le même type d'effet ; les actifs de surface et de profondeur sont donc complémentaires.

Les actifs de profondeur et de surface utilisables dans l'invention sont ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique ou dermatologique.

Les actifs de profondeur sont en particuliers choisis parmi le rétinol (vitamine A) et ses dérivés comme l'acétate, le propionate ou le palmitate de rétinol ; la trétinoïne et l'isotrétinoïne.

Comme agents antiseptiques, on peut citer le triclosan ; l'hexamidine et ses sels tels que le di-isothionate d'hexamidine ; la chlorhexidine et ses sels tels que la diacétate ou digluconate de chlorhexidine ; l'acide azélaïque et ses sels tels que l'acétate.

Comme agents antiséborrhéiques, on peut citer l'octopirox, les sels de zinc tels que le cystéate de zinc, et l'oxyde de zinc.

Comme agents antimicrobiens, on peut citer la clindamycine et autres antibiotiques du type érythromycine ; le n-dodécanyol-5 salicylate de N,N-diméthyl N-(hydroxy-2 éthyl) ammonium noté DSDHA ; le kétoconazole et autres antifongiques tels que le clotrimozol.

Comme actifs anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisables dans l'invention, on peut citer l'Aspirine^(R) (acide acétyl salicylique), l'Oxycams^(R), l'acide β -glycyrrhétinique.

Comme actifs anti-inflammatoires stéroïdiens utilisables dans l'invention, on peut citer l'hydrocortisone et ses dérivés tels que l'acétate, le phosphate, ou le butylacétate d'hydrocortisone.

Les actifs de surface sont avantageusement choisis parmi l'acide n-octanoyl -5 salicylique, l'acide salicylique, les α hydroxy acides tels que l'acide lactique, glycolique, tartrique, ou de fruits comme agents kératolytiques ; les radicaux nitroxydes, les actifs antiperoxydation du squalène tels le tocophérol et ses dérivés, des séquestrants, la glucosyl quercétine comme agents antioxydants ; les filtres antisolaire comme agents protecteurs ; les polyols tels que la glycérine comme hydratants.

A titre indicatif, on peut citer comme filtres : l'acide p-aminobenzoïque et ses dérivés (esters de glycéryle, d'éthyle, d'isobutyle) les anthranilates (comme l'o-aminobenzoate ou les esters d'alkyle) ; les salicylates ; les dérivés de l'acide cinnamique ; les dérivés de l'acide dihydroxycinnamique ; les dérivés de l'acide trihydroxycinnamique ; des hydrocarbures (stilbène) ; les dibenzalacétone et benzalacétophénone ; les dérivés de coumarine ; les benzophénones hydroxy ou méthoxy- substituées ; l'acide tannique et ses dérivés ; les benzophénones et tout autre filtre antisolaire classiquement utilisé dans le domaine cosmétique et/ou dermatologique comme le benzylidène camphre, l'acide benzène 1,4 [di(3-méthylidène campho-10-sulfonique)] ou encore le méthylsulfate de 4-(3-méthylidène camphre) phényl triméthylammonium, ainsi que leurs mélanges, le 2 cyano-3, 3'-diphénylacrylate de 2-éthylhexyle ou encore le dibenzoylinéthane.

On peut aussi utiliser des pigments ou des nanopigments notamment d'oxydes de zinc et/ou de titane (TiO₂, ZnO₂).

Comme radicaux nitroxydes utilisables dans l'invention, on peut citer le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyle, le 4-hydroxytétraméthyl-pipéridine-1-oxyle, le docylcyclohexane, le N-tertbutyl alphaphénylnitron.

Les actifs de surface et de profondeur peuvent représenter de 0,02 % à 10 % du poids total de la composition.

Les compositions selon l'invention peuvent présenter toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique telles que les gels aqueux, les émulsions, les lotions, les pommades, les sérums et plus particulièrement les gouttelettes d'huile dispersées par les vésicules telles que décrites dans les brevets français FR-A-2485921 et FR-A-2490504.

De façon connue, dans les compositions de l'invention on peut trouver en plus des vésicules, une huile végétale, minérale, siliconée ou synthétique dispersée dans une phase aqueuse et également des adjuvants hydrophiles comme les gélifiants, les antioxydants, les conservateurs, les opacifiants, des adjuvants lipophiles tels que les huiles essentielles et les parfums, des pigments et des charges comme décrit dans les brevets français ci-dessus. Par exemple des billes de polyéthylène peuvent être ajoutées pour assurer une action nettoyante (scrub). L'huile dispersée peut représenter de 2 % à 40 % en poids par rapport au poids total de la

composition et les adjuvants peuvent représenter, au total, de 0,1 % à 10 % en poids.

L'invention a aussi pour objet une utilisation de la composition définie précédemment pour la préparation d'une pommade destinée au traitement de l'acné ainsi qu'un procédé de traitement de l'acné, consistant à appliquer sur la peau cette composition.

- 5 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront mieux de la description qui suit, donnée à titre illustratif et non limitatif.

A) Obtention de vésicules lipidiques renfermant l'ASL

- 10 Les lipides constitutifs de la paroi des vésicules sont pesés et dissous dans 10 ml de méthanol. La solution alcoolique est alors transvasée dans un flacon rond de 50 ml à col rodé, que l'on place ensuite sur un évaporateur rotatif, de telle façon que le contenu soit thermostaté à la température de 30 °C. L'évaporation est poussée jusqu'au dépôt d'un film sec de lipides sur les parois du flacon.

- 15 3 ml d'une solution aqueuse 0,01 molaire d'ASL sont alors ajoutés dans le ballon qui est ensuite secoué à la main pendant environ 10 minutes, soit à la température ambiante (20 °C) pour les vésicules du tableau I référencées 7 à 10, soit à la température de 50 °C pour les vésicules référencées 1 à 6 du tableau I. On laisse alors le milieu s'équilibrer à température ambiante, pendant 2 heures, puis on place la dispersion dans un sac de dialyse et au contact de 500 ml d'eau distillée. La dialyse s'effectue pendant une nuit. Après une nuit, l'eau est changée et la dialyse est poursuivie pendant 4 heures supplémentaires.

- 20 Un fil de coton de 0,3 mm d'épaisseur est alors mis à tremper dans la dispersion de vésicules puis mis au contact d'une coupe de peau provenant d'une oreille de porc fraîchement récupérée dans un abattoir destiné à l'approvisionnement alimentaire.

- L'échantillon d'oreille prélevé est rincé à l'eau et découpé en tranches de 1 mm d'épaisseur, 5 mm de large et 10 mm de long puis placé dans une cellule de maintien. Les mesures de diffusion de l'ASL dans la peau
25 sont effectuées dans les 24 heures suivant le prélèvement de peau.

B) Obtention de la composition cosmétique

1° Obtention des vésicules de première catégorie (diffusant en profondeur)

- 30 On prépare les vésicules (de profondeur) selon une méthode usuelle de co-fusion des différents constituants (voir tableau I) de la membrane choisis. Ainsi, on fond le constituant membranaire ayant le point de fusion T_f le moins élevé. On ajoute les autres constituants membranaires puis on homogénéise sous agitation moyenne et enfin on hydrate partiellement en maintenant la température de fusion T_f définie ci-dessus.

- 35 A la pâte obtenue, on ajoute une solution aqueuse d'au moins un premier actif, pour le traitement en profondeur. Une turbine est actionnée pendant 1 h 30 pour bien hydrater, en maintenant la température T_f . On rajoute au milieu réactionnel un ou plusieurs autres actifs pour le traitement en profondeur, on homogénéise et diminue la température du milieu jusqu'à la température ambiante (20 °C).

2° Obtention de vésicules de seconde catégorie (diffusant en surface)

- 40 On introduit à température ambiante (20 °C) et par simple agitation une solution aqueuse d'un (ou plusieurs) second actif pour le traitement en surface dans le mélange choisi de constituants devant former la membrane des vésicules de surface (voir tableau I). On obtient ainsi des vésicules de surface encapsulant le second actif de surface.

3° Obtention de la composition "double liposomes"

- 45 Au milieu contenant les vésicules de profondeur, on ajoute la phase grasse (les huiles) de la composition et on la disperse (à température ambiante) sous agitation. On mélange alors le milieu réactionnel obtenu à celui contenant les vésicules de surface. Eventuellement, on ajoute alors les adjuvants tels que des conservateurs, un gélifiant que l'on peut neutraliser si nécessaire par une base (triéthanolamine ou soude) et des parfums, etc... .

- 50 Le produit obtenu se présente sous forme d'une crème blanche, douce et onctueuse, utilisable dans le domaine cosmétique et/ou dermatologique pour le traitement de l'acné du visage et/ou du corps humain.

- L'invention se rapporte aussi à l'utilisation de la composition définie précédemment et à un procédé pour le traitement de l'acné, consistant à appliquer sur le visage et/ou le corps humain une composition telle que définie précédemment. L'invention se rapporte encore à l'utilisation de cette composition pour la préparation
55 d'une pommade dermatologique destinée au traitement de l'acné.

On donne ci-après des exemples particuliers de composition cosmétique conforme à l'invention.

EXEMPLE 1 : Crème double liposomes, antiacné**- Préparation A : liposomes de profondeur :**

5	Cétyléter de triglycérile	8,1 g
	Cholestérol	8,1 g
10	DSDHA (actif)	1,8 g
	Méthyl parabène (conservateur)	0,1 g
	glycérine	12,0 g
15	Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Préparation B : liposomes de surface :

20	Chimexane NS/ dimyristylphosphate dans un rapport pondéral 95/5	20,0 g
	Acide salicylique (actif)	2,0 g
	glycérine	15,0 g
	méthyl parabène (conservateur)	0,2 g
25	Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Composition double liposomes :

30	Préparation A	33,3 g
	Préparation B	25,0 g
	Huile végétale	3,0 g
35	Huile de silicone volatile	4,5 g
	Triclosan (actif)	0,2 g
	Conservateurs	0,3 g
40	Polymère carboxyvinyle (gélifiant)	0,9 g
	Soude	1,8 g
	Eau déminéralisée	qsp 100 g

45 La crème obtenue peut être appliquée chaque jour afin d'estomper, voire faire disparaître les comédons dus à l'acné.

EXEMPLE 2 : Crème double liposomes, antiacné

50 Cette crème se différencie de celle de l'exemple 1 par l'emploi de l'acide n-octanoyl-5 salicylique au lieu de l'acide salicylique comme actif de surface.

EXEMPLE 3 : Crème double liposomes, antiacné

55 - Préparation A : Liposomes de profondeur :

5

10

Cétyl'éther de triglycéryle	7,6 g
Cholestérol	7,6 g
Acylglutamate de sodium	0,8 g
Trétinoïne (actif)	0,2 g
Méthyl parabène (conservateur)	0,1 g
Glycérine (actif)	15,0 g
Eau déminéralisée	qsq 100 g

- Préparation B : Liposomes de surface :

15

20

Chimexane NS	20,0 g
Glycérine (actif)	15,0 g
Acide glycolique (actif)	3,0 g
Méthyl parabène (conservateur)	0,2 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Composition double liposomes :

25

30

35

Préparation A	25,0 g
Préparation B	25,0 g
Isoparaïne hydrogénée	3,0 g
Polymère carboxyvinyle (gélifiant)	0,9 g
Soude	1,8 g
Conservateurs	0,6 g
Antioxydants	0,2 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

40

Revendications

45

50

55

- Composition antiacnéique pour le traitement simultané des couches superficielles et profondes de la peau, caractérisée en ce qu'elle comprend une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents antimicrobiens, antiseptiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, antiséborrhéiques, le rétinol et ses dérivés pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un actif choisi parmi les agents kératolytiques, protecteurs, hydratants et antioxydants pour traiter ces couches superficielles.
- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion assurent une diffusion d'ASL [(iodure de N-(1-oxyl-2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl)-N-diméthyl-N hydroxy-éthylammonium], dans le *Stratum Corneum*, $> 1.10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ et en ce que les vésicules de la seconde dispersion assurent une diffusion d'ASL dans le *Stratum Corneum* $< 1.10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$.
- Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont à l'état fluide à température ambiante et les vésicules de la seconde dispersion sont à l'état gélifié

à température ambiante.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion assurent une encapsulation du glucose pendant au moins 24 heures et en ce que les vésicules de la seconde dispersion assurent une encapsulation du glucose pendant moins de 24 heures.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont formées de lipides comportant au moins une chaîne grasse linéaire et saturée ayant de 16 à 30 atomes de carbone.
6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont formées d'au moins un lipide choisi parmi les phospholipides naturels hydrogénés, les phospholipides synthétiques saturés, les alkyléthers de polyols à au moins une chaîne linéaire grasse, les alkylesters de polyols à au moins une chaîne grasse, et leurs mélanges.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont formées d'au moins un lipide choisi parmi :
Cétyléther de triglycéryle / cholestérol / lipoaminoacide caséique ;
Mélange de mono-, di- et tri-cétyléther de triglycéryle / cholestérol / dicétylphosphate ;
Cétyléther de triglycéryle / cholestérol / dicétylphosphate ;
Sorbitan palmitate / cholestérol / acylglutamate de sodium ;
Stéarate de PEG 8 / cholestérol / acylglutamate de sodium ;
Distéarate de diglycéryle / cholestérol / acylglutamate de sodium ;
Mono et distéarate de saccharose / cholestérol / acylglutamate de sodium ;
Stéarate de PEG 8 / cholestérol / phytanetriol / acylglutamate de sodium ;
Distéarate de méthylglucose polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène / cholestérol / acylglutamate de sodium ;
Lécithine hydrogénée / phytostérol polyoxyéthyléné ;
Tristéarate de tétraglycéryle / cholestérol / acylglutamate de sodium.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que les vésicules de la seconde dispersion sont formées de lipides choisis parmi les phospholipides ioniques naturels contenant des chaînes grasses insaturées ayant de 16 à 30 atomes de carbone, les alkyléthers ou alkylesters de polyols comportant une ou plusieurs chaînes grasses par molécule, dont au moins une chaîne grasse de longueur inférieure à 16 atomes de carbone et leurs mélanges.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que les vésicules de la seconde dispersion sont formées d'au moins un lipide choisi parmi :
Lécithine de tournesol ;
Lécithine de soja / éthanol / eau ;
Lécithine de soja / cholestérol / propylène glycol ;
Ether de lauryl polyglycéryl-6-cétéarylglycol / dimyristylphosphate.
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que l'actif de la première dispersion et celui de la seconde dispersion assurent la même fonction et/ou le même type d'effet.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que les actifs de première et seconde dispersion sont les mêmes.
12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que l'actif contenu dans la première dispersion est choisi parmi le rétinol et ses dérivés ; la trétinoïne et l'isotrétinoïne ; l'octopirox ; le triclosan ; l'hexamidine et ses sels ; la chlorhexidine et ses sels ; l'acide azélaïque et ses sels ; les sels de zinc et l'oxyde de zinc ; la clindamycine le n-dodécanoyl-5 salicylate de N,N-diméthyl-N-hydroxy-2 éthyl ammonium ; le kétoconazole ; l'hydrocortisone et ses dérivés ; l'acide acétyl salicylique ; l'acide β -glycyrrhétinique.
13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que l'actif contenu dans la seconde dispersion est choisi parmi l'acide n-octanoyl-5 salicylique, l'acide salicylique ; les actifs

antiperoxydation du squalène ; les radicaux nitroxydes ; les filtres antisolaires ; les α hydroxy acides ; les polyols.

- 5 14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle contient en outre une phase huileuse dispersée dans une phase aqueuse.
15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, des adjuvants hydrophiles ou lipophiles.
- 10 16. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour traiter l'acné.
17. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour la préparation d'une pommade destinée au traitement de l'acné.
- 15 18. Procédé de traitement de l'acné, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 94 40 2895

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
D,A	US-A-4 217 344 (VANLERGERGHE ET AL) 12 Août 1980 ---		A61K7/00 A61K9/127
A	EP-A-0 571 063 (SCHERING) 24 Novembre 1993 ---		
A	J. CONTROLLED RELEASE, vol.18, no.1, 1992 pages 55 - 58 J.LASCH ET AL 'HOW DEEP DO INTACT LIPOSOMES PENETRATE INTO HUMAN SKIN?' -----		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 3 Février 1995	Examinateur Klaver, T
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons Δ : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 (04/92) (P.0402)



(12) **FASCICULE DE BREVET EUROPEEN**

(45) Date de publication et mention
de la délivrance du brevet:
28.08.1996 Bulletin 1996/35

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 7/00, A61K 9/127**

(21) Numéro de dépôt: **94402895.0**

(22) Date de dépôt: **15.12.1994**

(54) **Composition antiacnélique pour le traitement simultané des couches superficielles et profondes de la peau, son utilisation**

Antiacnezusammensetzung zur gleichzeitigen Behandlung von oberflächlichen und tiefliegenden Hautschichten

Antiacne composition for the simultaneous treatment of superficial and lower layers of the skin

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

(30) Priorité: **30.12.1993 FR 9315865**

(43) Date de publication de la demande:
05.07.1995 Bulletin 1995/27

(73) Titulaire: **L'OREAL**
F-75008 Paris (FR)

(72) Inventeurs:
• **Fanchon, Chantal**
F-75015 Paris (FR)
• **Riblier, Alain**
F-75001 Paris (FR)

• **Simonnet, Jean-Thierry**
F-75011 Paris (FR)
• **Segot, Evelyne**
F-94130 Nogent-sur-Marne (FR)

(74) Mandataire: **Lhoste, Catherine**
L'OREAL,
90 rue du Général Roguet
92583 Clichy Cédex (FR)

(56) Documents cités:
EP-A- 0 571 063 **US-A- 4 217 344**

• **J. CONTROLLED RELEASE, vol.18, no.1, 1992**
pages 55 - 58 J.LASCH ET AL 'HOW DEEP DO
INTACT LIPOSOMES PENETRATE INTO HUMAN
SKIN?'

Il est rappelé que: Dans un délai de neuf mois à compter de la date de publication de la mention de la délivrance du brevet européen, toute personne peut faire opposition au brevet européen délivré, auprès de l'Office européen des brevets. L'opposition doit être formée par écrit et motivée. Elle n'est réputée formée qu'après paiement de la taxe d'opposition. (Art. 99(1) Convention sur le brevet européen).

Description

La présente invention a pour objet une composition pour le traitement cosmétique ou dermatologique des imperfections ou affections de la peau, y compris le cuir chevelu. Elle se rapporte plus particulièrement à une composition antiacnéique de ce type, comprenant au moins un actif véhiculé par au moins deux catégories distinctes de vésicules lipidiques.

L'invention se rapporte aussi à une utilisation de cette composition pour le traitement antiacnéique de la peau, et à un procédé de traitement antiacnéique de la peau.

L'acné est l'une des maladies affectant le plus souvent, et à des degrés divers, la population juvénile entre 15 et 30 ans. L'acné est dû essentiellement à l'accroissement, au moment de la puberté, de la production d'androgènes tels que la testostérone stimulant les glandes sébacées pour augmenter la production de sébum. On constate simultanément une hyperkératinisation du conduit folliculaire créant dans le follicule pilosébacé un environnement nutritif riche pour la flore bactérienne et favorable notamment à la prolifération de germes anaérobies diphthéroïdes tels que les *Propionibacteria* (*Acnés*, *Granulosum*, *Avidum*), et par conséquent l'inflammation de la peau.

Pour traiter l'acné, on utilise généralement des agents kératolytiques comme l'acide salicylique ou ses dérivés en vue d'éliminer les peaux mortes ou hyperkératinisées ainsi que des agents anti-bactériens.

On connaît de nombreux exemples de compositions cosmétiques ou dermatologiques destinées au traitement de la peau présentant un ou des actifs adaptés au traitement de la peau, encapsulés dans des vésicules ou sphérules lipidiques (appelées aussi liposomes).

On entend par vésicules ou sphérules lipidiques des particules formées d'une membrane constituée par un ou plusieurs feuillets concentriques, ces feuillets comportant une ou plusieurs couches bimoléculaires de lipides amphiphiles encapsulant une phase aqueuse. La phase aqueuse peut contenir des substances actives hydrosolubles et les couches bimoléculaires de lipides amphiphiles peuvent contenir des substances actives lipophiles.

Ces sphérules ont généralement un diamètre moyen compris entre 10 nm et 5000 nm.

Parmi les nombreux documents publiés concernant cette matière, on peut citer le certificat d'addition français 2408387 qui décrit une composition à base de dispersions aqueuses de sphérules lipidiques ioniques ou non ioniques encapsulant au moins une substance active. Plus précisément, ce document décrit des compositions contenant au moins deux dispersions de sphérules contenant des actifs différents dans le but d'obtenir un système mixte, c'est-à-dire un système où l'on associe une première dispersion de sphérules contenant une première catégorie de substance active à une seconde dispersion de sphérules contenant une autre catégorie de substance active, qui permet aux deux catégories de substances d'agir simultanément au moment du traitement et d'obtenir éventuellement un effet synergique qui ne se produirait pas si l'on faisait agir successivement et séparément ces deux catégories de substances.

La demanderesse a maintenant mis au point des compositions cosmétiques et/ou dermatologiques, antiacnéiques permettant l'action simultanée de deux actifs différents et permettant, de plus, à ces actifs d'agir dans des zones différentes de la peau, c'est-à-dire dans les couches superficielles et dans les couches profondes de la peau, augmentant de ce fait très nettement l'efficacité de ces compositions et l'effet complémentaire ou synergique des actifs antiacnéiques mis en oeuvre.

La demanderesse a également mis au point des compositions cosmétiques ou dermatologiques, antiacnéiques permettant au même actif d'agir simultanément dans les couches superficielles et dans les couches profondes de la peau assurant un traitement plus complet et donc plus efficace du désordre dont elle souffre.

Or, les désordres de la peau du type acné concernent à la fois une atteinte des couches superficielles de la peau et une altération conjointe des couches plus profondes de l'épiderme et du derme.

Il est bien connu que la peau est constituée de couches superficielles, le *Stratum Corneum*, et de couches profondes, l'épiderme vivant et le derme. Or, on ne savait pas dans l'art antérieur délivrer spécifiquement tel actif dans les couches superficielles et, simultanément, le même ou tel autre actif dans les couches profondes.

La présente invention a pour objet une composition pour le traitement antiacnéique simultané des couches superficielles et profondes de la peau, caractérisée en ce qu'elle comprend une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau et contenant au moins un premier actif choisi parmi les agents antimicrobiens, antiseptiques, anti-inflammatoires, antiséborrhéiques, antibiotiques, le rétinol (vitamine A) et ses dérivés pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un second actif choisi parmi les agents kératolytiques, protecteurs, hydratants et antioxydants pour traiter ces couches superficielles, à condition que :

- 1) si un premier actif est le rétinol ou ses dérivés, un second actif ne soit pas un agent kératolytique ou hydratant ;
- 2) si un premier actif est un anti-inflammatoire, un second actif ne soit pas un agent kératolytique, protecteur ou hydratant.

La présente invention a aussi pour objet l'utilisation pour le traitement cosmétique de l'acné, d'une composition comprenant une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau

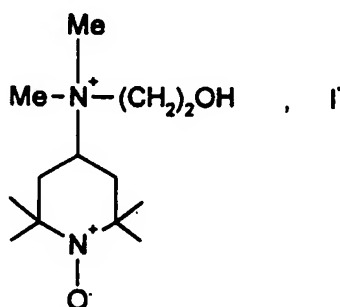
et contenant au moins un premier actif choisi parmi les agents antimicrobiens, antiseptiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, antiséborrhéiques, le rétinol et ses dérivés pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un second actif choisi parmi les agents kératolytiques, protecteurs, hydratants et antioxydants pour traiter ces couches superficielles simultanément au traitement des couches profondes.

La présente invention a encore pour objet l'utilisation d'une composition comprenant une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau et contenant au moins un premier actif choisi parmi les agents antimicrobiens, antiseptiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, antiséborrhéiques, le rétinol et ses dérivés pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un second actif choisi parmi les agents kératolytiques, protecteurs, hydratants et antioxydants pour traiter ces couches superficielles, pour la préparation d'une composition dermatologique antiacnéique pour le traitement simultané des couches superficielles et profondes de la peau.

Selon un mode de réalisation particulier, les actifs contenus dans la première dispersion de vésicules et dans la deuxième sont les mêmes.

La demanderesse a utilisé un moyen de tri des vésicules permettant à l'homme de l'art de sélectionner aisément les vésicules lipidiques aptes à véhiculer l'actif dans les couches profondes de la peau, appelées vésicules de profondeur, et celles aptes à véhiculer l'actif dans les couches superficielles de la peau, appelées vésicules de surface.

Ce tri s'effectue sur la base de la constante de diffusion D d'une sonde introduite dans les vésicules. Cette sonde est l'ASL [l'iodure de N-(1-oxy-2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl)-N-diméthyl-N-hydroxyéthylammonium] de formule :



Les vésicules pour lesquelles la constante de diffusion D de la sonde dans le *Stratum Corneum* est $> 1.10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ sont les vésicules aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau.

Les vésicules pour lesquelles la constante de diffusion D de la sonde dans le *Stratum Corneum* est $< 1.10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ sont les vésicules aptes à véhiculer l'actif dans les couches superficielles de la peau.

Les vésicules de la première catégorie, dites de profondeur, sont en général à l'état fluide à température ambiante (autour de 20 °C), et celles de la seconde catégorie, dites de surface, sont en général à l'état gélifié à la température ambiante. Le moyen de reconnaître l'état des vésicules consiste à déterminer la température de transition de phase (lamellaire fluide-gel) du lipide principal constituant leur membrane, par analyse thermique différentielle (ATD).

D'autres caractéristiques de ces vésicules sont en relation avec leur aptitude à délivrer l'actif plus ou moins en profondeur dans la peau. C'est en particulier le cas du taux d'encapsulation.

Le glucose est un marqueur classiquement utilisé pour ce type de détermination (cf. notamment Liposomes a practical approach de R.R.C. New, IRL Press (1990), p. 125-136).

Le taux d'encapsulation est exprimé par le volume de solution de glucose, encapsulée dans les vésicules, mesuré en μl par rapport à l'unité de poids (mg) des lipides constituant la membrane. Ce taux d'encapsulation est déterminé immédiatement après l'étape de séparation du glucose libre et du glucose encapsulé (T_0) ainsi que vingt-quatre heures après cette séparation ($T_{24 \text{ heures}}$).

La différence entre ces 2 déterminations successives illustre la perméabilité des vésicules vis-à-vis du glucose encapsulé, ce qu'on peut encore appeler leur potentiel d'encapsulation.

La première catégorie de vésicules (délivrant l'actif dans les couches profondes de la peau) présente un fort potentiel d'encapsulation des petites molécules hydrosolubles classiquement modélisées par le glucose, ce potentiel d'encapsulation se maintenant au moins 24 heures. La seconde catégorie de vésicules (délivrant l'actif dans les couches superficielles de la peau) ne retient pas le glucose à l'état encapsulé pendant le même temps.

Les lipides principaux constituant les vésicules de la première catégorie (actif délivré en profondeur) comportent au moins une chaîne grasse linéaire et saturée, de longueur allant de 16 à 30 atomes de carbone tels que les phospholipides hydrogénés (de plantes ou d'oeuf), les phospholipides synthétiques saturés tels que la dipalmitoyl-phospha-

tidylcholine, les alkyléthers ou alkylesters de polyols à une, deux ou trois chaînes grasses par molécule. Ces lipides sont utilisés seuls ou en mélange.

Les lipides principaux constituant les vésicules de la seconde catégorie (actif délivré en surface) sont choisis en particulier dans le groupe comprenant des lipides ioniques tels que notamment les phospholipides naturels à base de plantes ou d'oeuf, contenant des chaînes grasses insaturées ayant de 16 à 30 atomes de carbone ; des lipides non ioniques tels que les alkyléthers ou alkylesters de polyols comportant une ou plusieurs chaînes grasses par molécule, dont au moins une chaîne grasse de longueur inférieure à 16 atomes de carbone, tels que le lauryl polyglycéril-6-cétearyl glycol éther, décrit en détail dans la demande de brevet FR 92-09603 déposée par L'Oréal.

On peut de façon connue incorporer dans la phase lipidique constituant la membrane lipidique des vésicules, au moins un additif choisi dans le groupe formé des stérols (phytostérols, cholestérol, phytostérols polyoxyéthylénés) ; des alcools, diols et triols à longue chaîne (phytanetriol), des amines à longue chaîne et leurs dérivés ammonium quaternaire des esters phosphoriques d'alcools gras et leurs sels alcalins (Na, K) tels que le dicétylphosphate, le dicétylphosphate de sodium, les alkylsulfates (cétylsulfate de sodium), les sels alcalins du cholestérol sulfate ou du cholestérol phosphate, le sel de sodium de l'acide phosphatidique, les lipoaminoacides et leurs sels tels que les acylglutamates de sodium.

On peut citer comme exemple de vésicules de la première catégorie (délivrant l'actif dans les couches profondes de la peau) les vésicules obtenues à partir des lipides suivants (nom CTFA) :

- A/ cholestérol / lipoaminoacide caséique notamment dans un rapport pondéral 45/45/10 (où A est un cétyléther de triglycérile commercialisé par la société Chimex sous le nom Chimexane NL) ;
- B/ cholestérol / dicétylphosphate notamment dans un rapport pondéral 60/35/5 (où B est un mélange de mono, di et tricétyléther de triglycérile commercialisé par la société Chimex sous le nom Chimexane NT) ;
- Span 40 (de chez Ici ou Sorbitan palmitate)/ cholestérol / acylglutamate de sodium (commercialisé sous le nom HS11 par la société Ajinomoto), notamment dans un rapport pondéral 47,5/47,5/5 ;
- Stéarate de PEG 8 / cholestérol / acylglutamate de sodium avec notamment un rapport pondéral 47,5/47,5/5 (où le stéarate de PEG 8 est le polyéthylène glycol à 8 motifs d'oxyde d'éthylène commercialisé par la société Unichema sous le nom Stéarate PEG 400) ;
- Stéarate de PEG 8 / cholestérol / phytanetriol / acylglutamate de sodium avec notamment un rapport pondéral 47,5/20/27,5/5 ;
- Lécithine hydrogénée / phytostérolpolyoxyéthyléné à 5 motifs d'oxyde d'éthylène notamment dans un rapport pondéral 60/40 ;
- distéarate de méthylglucose polyoxyéthyléné à 20 motifs d'oxyde d'éthylène / cholestérol / acylglutamate de sodium notamment dans un rapport pondéral 45/45/10 (le distéarate étant par exemple celui vendu sous le nom Glucam E 20 distéarate par Amerchol) ;
- A / cholestérol / dicétylphosphate avec notamment un rapport pondéral 47,5/47,5/5 ;
- distéarate de diglycérile (par exemple celui vendu par Nihon sous le nom Emalex DS G2) /cholestérol / acylglutamate de sodium dans un rapport pondéral 45/45/10 ;
- mono et distéarate de saccharose (par exemple celui vendu par Grillo sous le nom Grilloten PSE 141 G) / cholestérol / acylglutamate de sodium, notamment dans un rapport pondéral 45/45/10 ;
- tristéarate de tétraglycérile (par exemple celui vendu par Nikkol sous le nom Tetraglyn 3S) / cholestérol / acylglutamate de sodium, notamment dans un rapport pondéral de 45/45/10.

On peut citer comme exemples de vésicules de la deuxième catégorie (délivrant l'actif dans les couches superficielles de la peau) les vésicules obtenues à partir des lipides suivants :

- Lécithine de tournesol ;
- Natipide II (lécithine de soja / éthanol / eau dans un rapport pondéral 20/16/64 commercialisé par Nattermann) ;

- C (lécithine de soja / cholestérol / propylène glycol dans un rapport pondéral 60/20/20 commercialisé par Nattermann sous le nom NAT 50 PG) ;
- D / dimyristylphosphate notamment dans un rapport pondéral 95/5 (où D est un éther de lauryl polyglycéryl-6-cétéarylglycol commercialisé par Chimex sous le nom Chimexane NS).

Le tableau I ci-après donne pour certaines vésicules obtenues à partir des lipides ci-dessus, la constante de diffusion D de l'ASL dans le *Stratum Corneum* et dans l'épiderme/derme ainsi que le taux d'encapsulation du glucose, et la température de transition de phase du lipide principal constituant la membrane. La constante de diffusion a été mesurée pour une concentration en ASL encapsulé de 0,35 % en poids par rapport au poids total de la composition.

TABLEAU I

Rat.	SYSTEMES LIPIDIQUES		Proportions % en poids (mg)	Coefficient de diffusion D en $10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ dans le Stratum Corneum		Taux d'encapsulation glucose en μg		Température de transition de phase en $^{\circ}\text{C}$
	1ère catégorie = profondes	2ème catégorie = surface				To	T24h	
1	A/cholestérol/lipoaminoacide caséique		45/45/10 (67,5/67,5/15)	42	5	7,5	6,8	50
2	B/cholestérol/dicétylphosphate		60/35/5 (90/52,5/7,5)	58	2	11,1	11,1	54
3	Span 40/cholestérol/acylglycinate de sodium		47,5/47,5/5 (71,25/71,25/7,5)	42	2	13,8	13,8	50
4	Stéarate de PEG 8/cholestérol/ acylglycinate de sodium		47,5/47,5/5 (71,25/71,25/7,5)	42	2	14,4	14,4	55
5	Stéarate de PEG 8/cholestérol/ phytanetriol/acylglycinate de sodium		47,5/20/27,5/5 (71,25/30/ 41,25/7,5)	8,3	2,5	4,1	3,0	55
6	Lécithine hydrogénée/phylostérol polyoxyéthylène		60/40 (90/60)	8	2	6,0	4,8	80
7								
8	Natipide II (lécithine de soja/ éthanol/eau)		100 (150) 20/16/64 (30/24/68)	0,3	0,2	1,6	0	< 0
9	C (lécithine de soja/stérols/ propylène glycol)		60/20/20 (90/30/30)	0,25	0,1	1,8	0	< 0
10	D/dimétylphosphate		95/5 (142,5/7,5)	0,3	0,2	2,0	0	14

La mesure de la constante de diffusion D s'effectue par combinaison de deux méthodes utilisant une sonde paramagnétique, l'ASL : la résonance paramagnétique électronique (RPE) unidimensionnelle et périodique d'une part et l'imagerie cinétique RPE d'autre part. Ces deux méthodes sont décrites respectivement dans les articles International Journal of Pharmaceutics, 62 (1990) p. 75-79, Elsevier de V. Gabrijelcic et al. "Evaluation of liposomes as drug carriers

into the skin by one-dimensional EPR imaging" et Periodicum Biologorum vol. 93, n° 2, p. 245-246, (1991) de V. Gabrielcic et al. "Liposome entrapped molecules penetration into the skin measured by nitroxide reduction kinetic imaging".

La mesure du taux d'encapsulation s'effectue comme décrit dans le document RRC New cité précédemment et celle de la température de transition de phase comme décrit ci-dessus.

5 Avantageusement, on utilise simultanément plusieurs actifs dans chaque catégorie de vésicules, présentant la même fonction et/ou conférant à la peau, en surface et en profondeur, le même type d'effet ; les actifs de surface et de profondeur sont donc complémentaires.

Les actifs de profondeur et de surface utilisables dans l'invention sont ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique ou dermatologique.

10 Les actifs de profondeur sont en particuliers choisis parmi le rétinol (vitamine A) et ses dérivés comme l'acétate, le propionate ou le palmitate de rétinol ; la trétinoïne et l'isotrétinoïne.

Comme agents antiseptiques, on peut citer le triclosan ; l'hexamidine et ses sels tels que le di-isothionate d'hexamidine ; la chlorhexidine et ses sels tels que la diacétate ou digluconate de chlorhexidine ; l'acide azélaïque et ses sels tels que l'acétate.

15 Comme agents antiséborrhéiques, on peut citer l'octopirox, les sels de zinc tels que le cystéate de zinc, et l'oxyde de zinc.

Comme agents antimicrobiens, on peut citer la clindamycine et autres antibiotiques du type érythromycine ; le n-dodécanyl-5 salicylate de N,N-diméthyl N-(hydroxy-2 éthyl) ammonium noté DSDHA ; le kétoconazole et autres antifongiques tels que le clotrimazole.

20 Comme actifs anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisables dans l'invention, on peut citer l'Aspirine^(R) (acide acétyl salicylique), l'Oxycams^(R), l'acide β -glycyrrhétinique.

Comme actifs anti-inflammatoires stéroïdiens utilisables dans l'invention, on peut citer l'hydrocortisone et ses dérivés tels que l'acétate, le phosphate, ou le butylacétate d'hydrocortisone.

25 Les actifs de surface sont avantageusement choisis parmi l'acide n-octanoyl -5 salicylique, l'acide salicylique, les α hydroxy acides tels que l'acide lactique, glycolique, tartrique, ou de fruits comme agents kératolytiques ; les radicaux nitroxydes, les actifs antiperoxydation du squalène tels le tocophérol et ses dérivés, des séquestrants, la glucosyl quercétine comme agents antioxydants ; les filtres antisolaire comme agents protecteurs ; les polyols tels que la glycérine comme hydratants.

30 A titre indicatif, on peut citer comme filtres : l'acide p-aminobenzoïque et ses dérivés (esters de glycéryle, d'éthyle, d'isobutyle) ; les anthranilates (comme l'oaminobenzoate ou les esters d'alkyle) ; les salicylates ; les dérivés de l'acide cinnamique ; les dérivés de l'acide dihydroxycinnamique ; les dérivés de l'acide trihydroxycinnamique ; des hydrocarbures (stilbène) ; les dibenzalacétone et benzalacétophénone ; les dérivés de coumarine ; les benzophénones hydroxy ou méthoxy- substituées ; l'acide tannique et ses dérivés ; les benzophénones et tout autre filtre antisolaire classiquement utilisé dans le domaine cosmétique et/ou dermatologique comme le benzylidène camphre, l'acide benzène 1,4
35 [di(3-méthylidène campho-10-sulfonique)] ou encore le méthylsulfate de 4-(3-méthylidène camphre) phényl triméthylammonium, ainsi que leurs mélanges, le 2 cyano-3, 3'-diphénylacrylate de 2-éthylhexyle ou encore le dibenzoylméthane.

On peut aussi utiliser des pigments ou des nanopigments notamment d'oxydes de zinc et/ou de titane (TiO₂, ZnO₂).

40 Comme radicaux nitroxydes utilisables dans l'invention, on peut citer le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyle, le 4-hydroxytétraméthyl-pipéridine-1-oxyle, le doxylcyclohexane, le N-tertbutyl alphaphénylnitron.

Les actifs de surface et de profondeur peuvent représenter de 0,02 % à 10 % du poids total de la composition.

45 Les compositions selon l'invention peuvent présenter toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique telles que les gels aqueux, les émulsions, les lotions, les pommades, les sérums et plus particulièrement les gouttelettes d'huile dispersées par les vésicules telles que décrites dans les brevets français FR-A-2485921 et FR-A-2490504.

50 De façon connue, dans les compositions de l'invention on peut trouver en plus des vésicules, une huile végétale, minérale, siliconée ou synthétique dispersée dans une phase aqueuse et également des adjuvants hydrophiles comme les gélifiants, les antioxydants, les conservateurs, les opacifiants, des adjuvants lipophiles tels que les huiles essentielles et les parfums, des pigments et des charges comme décrit dans les brevets français ci-dessus. Par exemple des billes de polyéthylène peuvent être ajoutées pour assurer une action nettoyante (scrub). L'huile dispersée peut représenter de 2 % à 40 % en poids par rapport au poids total de la composition et les adjuvants peuvent représenter, au total, de 0,1 % à 10 % en poids.

55 L'invention a aussi pour objet une utilisation de la composition définie précédemment pour la préparation d'une pommade destinée au traitement de l'acné ainsi qu'un procédé de traitement cosmétique de l'acné, consistant à appliquer sur la peau cette composition.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront mieux de la description qui suit, donnée à titre illustratif et non limitatif.

A) Obtention de vésicules lipidiques renfermant l'ASL

Les lipides constitutifs de la paroi des vésicules sont pesés et dissous dans 10 ml de méthanol. La solution alcoolique est alors transvasée dans un flacon rond de 50 ml à col rodé, que l'on place ensuite sur un évaporateur rotatif, de telle façon que le contenu soit thermostaté à la température de 30 °C. L'évaporation est poussée jusqu'au dépôt d'un film sec de lipides sur les parois du flacon.

3 ml d'une solution aqueuse 0,01 molaire d'ASL sont alors ajoutés dans le ballon qui est ensuite secoué à la main pendant environ 10 minutes, soit à la température ambiante (20 °C) pour les vésicules du tableau I référencées 7 à 10, soit à la température de 50 °C pour les vésicules référencées 1 à 6 du tableau I. On laisse alors le milieu s'équilibrer à température ambiante, pendant 2 heures, puis on place la dispersion dans un sac de dialyse et au contact de 500 ml d'eau distillée. La dialyse s'effectue pendant une nuit. Après une nuit, l'eau est changée et la dialyse est poursuivie pendant 4 heures supplémentaires.

Un fil de coton de 0,3 mm d'épaisseur est alors mis à tremper dans la dispersion de vésicules puis mis au contact d'une coupe de peau provenant d'une oreille de porc fraîchement récupérée dans un abattoir destiné à l'approvisionnement alimentaire.

L'échantillon d'oreille prélevé est rincé à l'eau et découpé en tranches de 1 mm d'épaisseur, 5 mm de large et 10 mm de long puis placé dans une cellule de maintien. Les mesures de diffusion de l'ASL dans la peau sont effectuées dans les 24 heures suivant le prélèvement de peau.

B) Obtention de la composition cosmétique

1° Obtention des vésicules de première catégorie (diffusant en profondeur)

On prépare les vésicules (de profondeur) selon une méthode usuelle de co-fusion des différents constituants (voir tableau I) de la membrane choisie. Ainsi, on fond le constituant membranaire ayant le point de fusion T_f le moins élevé. On ajoute les autres constituants membranaires puis on homogénéise sous agitation moyenne et enfin on hydrate partiellement en maintenant la température de fusion T_f définie ci-dessus.

A la pâte obtenue, on ajoute une solution aqueuse d'au moins un premier actif, pour le traitement en profondeur. Une turbine est actionnée pendant 1 h 30 pour bien hydrater, en maintenant la température T_f . On rajoute au milieu réactionnel un ou plusieurs autres actifs pour le traitement en profondeur, on homogénéise et diminue la température du milieu jusqu'à la température ambiante (20 °C).

2° Obtention de vésicules de seconde catégorie (diffusant en surface)

On introduit à température ambiante (20 °C) et par simple agitation une solution aqueuse d'un (ou plusieurs) second actif pour le traitement en surface dans le mélange choisi de constituants devant former la membrane des vésicules de surface (voir tableau I). On obtient ainsi des vésicules de surface encapsulant le second actif de surface.

3° Obtention de la composition "double liposomes"

Au milieu contenant les vésicules de profondeur, on ajoute la phase grasse (les huiles) de la composition et on la disperse (à température ambiante) sous agitation. On mélange alors le milieu réactionnel obtenu à celui contenant les vésicules de surface. Eventuellement, on ajoute alors les adjuvants tels que des conservateurs, un gélifiant que l'on peut neutraliser si nécessaire par une base (triéthanolamine ou soude) et des parfums, etc...

Le produit obtenu se présente sous forme d'une crème blanche, douce et onctueuse, utilisable dans le domaine cosmétique et/ou dermatologique pour le traitement de l'acné du visage et/ou du corps humain.

L'invention se rapporte aussi à l'utilisation de la composition définie précédemment et à un procédé pour le traitement de l'acné, consistant à appliquer sur le visage et/ou le corps humain une composition telle que définie précédemment. L'invention se rapporte encore à l'utilisation de cette composition pour la préparation d'une pommade dermatologique destinée au traitement de l'acné.

On donne ci-après des exemples particuliers de composition cosmétique conforme à l'invention.

EXEMPLE 1 : Crème double liposomes, antiacné

- Préparation A : liposomes de profondeur :

5

10

15

Cétyléther de triglycérile	8,1 g
Cholestérol	8,1 g
DSDHA (actif)	1,8 g
Méthyl parabène (conservateur)	0,1 g
glycérine	12,0 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

20 - Préparation B : liposomes de surface :

25

30

Chimexane NS/ dimyristylphosphate dans un rapport pondéral 95/5	20,0 g
Acide salicylique (actif)	2,0 g
glycérine	15,0 g
méthyl parabène (conservateur)	0,2 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

35

- Composition double liposomes :

40

45

50

Préparation A	33,3 g
Préparation B	25,0 g
Huile végétale	3,0 g
Huile de silicone volatile	4,5 g
Triclosan (actif)	0,2 g
Conservateurs	0,3 g
Polymère carboxyvinylique (gélifiant)	0,9 g
Soude	1,8 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

55

La crème obtenue peut être appliquée chaque jour afin d'estomper, voire faire disparaître les comédons dûs à l'acné.

EXEMPLE 2 : Crème double liposomes, antiacné

Cette crème se différencie de celle de l'exemple 1 par l'emploi de l'acide n-octanoyl-5 salicylique au lieu de l'acide salicylique comme actif de surface.

EXEMPLE 3 : Crème double liposomes, antiacné

- Préparation A : Liposomes de profondeur :

Cétyléther de triglycérile	7,6 g
Cholestérol	7,6 g
Acylglutamate de sodium	0,8 g
Trétinoïne (actif)	0,2 g
Méthyl parabène (conservateur)	0,1 g
Glycérine (actif)	15,0 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Préparation B : Liposomes de surface :

Chimexane NS	20,0 g
Glycérine (actif)	15,0 g
Acide glycolique (actif)	3,0 g
Méthyl parabène (conservateur)	0,2 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

- Composition double liposomes :

Préparation A	25,0 g
Préparation B	25,0 g
Isoparaffine hydrogénée	3,0 g
Polymère carboxyvinyle (gélifiant)	0,9 g
Soude	1,8 g
Conservateurs	0,6 g
Antioxydants	0,2 g
Eau déminéralisée	qsp 100 g

Revendications

- Composition antiacnéique pour le traitement simultané des couches superficielles et profondes de la peau, caractérisée en ce qu'elle comprend une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau et contenant au moins un premier actif choisi parmi les agents antimicrobiens, antiseptiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, antiséborrhéiques, le rétinol et ses dérivés pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un second actif choisi parmi les agents kératolytiques, protecteurs, hydratants et antioxydants pour traiter ces couches superficielles, à condition que :

- 1) si un premier actif est le rétinol ou ses dérivés, un second actif ne soit pas un agent kératolytique ou hydratant ;
- 2) si un premier actif est un anti-inflammatoire, un second actif ne soit pas un agent kératolytique, protecteur ou hydratant.

- Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion assurent une diffusion d'ASL [(iodure de N-(1-oxyl-2,2,6,6-tétraméthyl-4-pipéridinyl)-N-diméthyl-N hydroxy-éthylammonium)], dans le *Stratum Corneum*, $> 1.10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$ et en ce que les vésicules de la seconde dispersion assurent une diffusion d'ASL dans le *Stratum Corneum* $< 1.10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$.

- Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont à l'état fluide à température ambiante et les vésicules de la seconde dispersion sont à l'état gélifié à température ambiante.

- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion assurent une encapsulation du glucose pendant au moins 24 heures et en ce que les vésicules de la seconde dispersion assurent une encapsulation du glucose pendant moins de 24 heures.

- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont formées de lipides comportant au moins une chaîne grasse linéaire et saturée ayant de 16 à 30 atomes de carbone.

- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont formées d'au moins un lipide choisi parmi les phospholipides naturels hydrogénés, les phospholipides synthétiques saturés, les alkyléthers de polyols à au moins une chaîne linéaire grasse, les alkylesters de polyols à au moins une chaîne grasse, et leurs mélanges.

- Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les vésicules de la première dispersion sont formées d'au moins un lipide choisi parmi :

Cétyléther de triglycérile / cholestérol / lipoaminoacide caséique ;

Mélange de mono-, di- et tri-cétyléther de triglycérile / cholestérol / dicétylphosphate ;

Cétyléther de triglycérile / cholestérol / dicétylphosphate ;

Sorbitan palmitate / cholestérol / acylglutamate de sodium ;

Stéarate de PEG 8 / cholestérol / acylglutamate de sodium ;

Distéarate de diglycérile / cholestérol / acylglutamate de sodium ;

Mono et distéarate de saccharose / cholestérol / acylglutamate de sodium ;

Stéarate de PEG 8 / cholestérol / phytanetriol / acylglutamate de sodium ;

Distéarate de méthylglucose polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène / cholestérol / acylglutamate de sodium ;

Lécithine hydrogénée / phytostérol polyoxyéthyléné ;

Tristéarate de téraglycérile / cholestérol / acylglutamate de sodium.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que les vésicules de la seconde dispersion sont formées de lipides choisis parmi les phospholipides ioniques naturels contenant des chaînes grasses insaturées ayant de 16 à 30 atomes de carbone, les alkyléthers ou alkylesters de polyols comportant une ou plusieurs chaînes grasses par molécule, dont au moins une chaîne grasse de longueur inférieure à 16 atomes de carbone et leurs mélanges.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que les vésicules de la seconde dispersion sont formées d'au moins un lipide choisi parmi :

Lécithine de tournesol ;

Lécithine de soja / éthanol / eau ;

Lécithine de soja / cholestérol / propylène glycol ;

Ether de lauryl polyglycéril-6-cétearyl glycol / dimyristylphosphate.

10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que l'actif de la première dispersion et celui de la seconde dispersion assurent la même fonction et/ou le même type d'effet.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que les actifs de première et seconde dispersion sont les mêmes.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que l'actif contenu dans la première dispersion est choisi parmi le rétinol et ses dérivés ; la trétinoïne et l'isotrétinoïne ; l'octopirox ; le triclosan ; l'hexamidine et ses sels ; la chlorhexidine et ses sels ; l'acide azélaïque et ses sels ; les sels de zinc et l'oxyde de zinc ; la clindamycine ; le n-dodécanoyl-5 salicylate de N,N-diméthyl-N-hydroxy-2 éthyl ammonium ; le kétoconazole ; l'hydrocortisone et ses dérivés ; l'acide acétyl salicylique ; l'acide β -glycyrrhétinique.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que l'actif contenu dans la seconde dispersion est choisi parmi l'acide n-octanoyl-5 salicylique, l'acide salicylique ; les actifs antiperoxydation du squalène ; les radicaux nitroxydes ; les filtres antisolaire ; les α hydroxy acides ; les polyols.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce qu'elle contient en outre une phase huileuse dispersée dans une phase aqueuse.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce qu'elle contient, en outre, des adjuvants hydrophiles ou lipophiles.

16. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour traiter l'acné.

17. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, pour la préparation d'une pommade destinée au traitement de l'acné.

18. Procédé de traitement cosmétique de l'acné, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15.

19. Utilisation pour le traitement cosmétique de l'acné, d'une composition comprenant une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau et contenant au moins un premier actif choisi parmi les agents antimicrobiens, antiseptiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, antiséborrhéiques, le réti-

nol et ses dérivés pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un second actif choisi parmi les agents kératolytiques, protecteurs, hydratants et antioxydants pour traiter ces couches superficielles simultanément au traitement des couches profondes.

20. Utilisation d'une composition comprenant une première dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches profondes de la peau et contenant au moins un premier actif choisi parmi les agents antimicrobiens, antiseptiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, antiséborrhéiques, le rétinol et ses dérivés pour traiter ces couches profondes et une deuxième dispersion de vésicules lipidiques aptes à pénétrer dans les couches superficielles de la peau et contenant au moins un second actif choisi parmi les agents kératolytiques, protecteurs, hydratants et antioxydants pour traiter ces couches superficielles, pour la préparation d'une composition dermatologique anti-acnéique pour le traitement simultané des couches superficielles et profondes de la peau.

Claims

1. Anti-acne composition for the simultaneous treatment of the surface layers and deep layers of the skin, characterized in that it comprises a first dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the deep layers of the skin and which contain at least one first active agent chosen from antimicrobial agents, antiseptic agents, antibiotics, anti-inflammatory agents, antiseborrhoeic agents, retinol and the derivatives thereof, for treating these deep layers, and a second dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the surface layers of the skin and which contain at least one second active agent chosen from keratolytic agents, protective agents, moisturizing agents and anti-oxidants, for treating these surface layers, on condition that:
 - 1) if a first active agent is retinol or derivatives thereof, a second active agent is not a keratolytic agent or a moisturizing agent;
 - 2) if a first active agent is an anti-inflammatory agent, a second active agent is not a keratolytic agent, a protective agent or a moisturizing agent.
2. Composition according to Claim 1, characterized in that the vesicles of the first dispersion provide a diffusion of ASL [N-(1-oxyl-2,2,6,6-tetramethyl-4-piperidyl)-N,N-dimethyl-N-hydroxyethylammoniumiodide] in the *stratum corneum* of $> 1.10^{-7}$ cm²/s and in that the vesicles of the second dispersion provide a diffusion of ASL in the *stratum corneum* of $< 1.10^{-7}$ cm²/s.
3. Composition according to Claim 1 or 2, characterized in that the vesicles of the first dispersion are in the fluid state at room temperature and the vesicles of the second dispersion are in the gelled state at room temperature.
4. Composition according to any one of Claims 1 to 3, characterized in that the vesicles of the first dispersion provide an encapsulation of glucose for at least 24 hours, and in that the vesicles of the second dispersion provide an encapsulation of glucose for less than 24 hours.
5. Composition according to any one of Claims 1 to 4, characterized in that the vesicles of the first dispersion are formed of lipids composed of at least one linear and saturated fatty chain having from 16 to 30 carbon atoms.
6. Composition according to any one of Claims 1 to 5, characterized in that the vesicles of the first dispersion are formed of at least one lipid chosen from natural hydrogenated phospholipids, saturated synthetic phospholipids, polyol alkyl ethers containing at least one linear fatty chain, polyol alkyl esters containing at least one fatty chain, and mixtures thereof.
7. Composition according to any one of Claims 1 to 6, characterized in that the vesicles of the first dispersion are formed of at least one lipid chosen from:
 - Triglyceryl cetyl ether/cholesterol/casein lipoamino acid;
 - Mixture of triglyceryl mono-, di- and tricetyl ether/cholesterol/dicetyl phosphate;
 - Triglyceryl cetyl ether/cholesterol/dicetyl phosphate;
 - Sorbitan palmitate/cholesterol/sodium acylglutamate;
 - PEG 8 stearate/cholesterol/sodium acylglutamate;
 - Diglyceryl distearate/cholesterol/sodium acylglutamate;
 - Sucrose mono- and distearate/cholesterol/sodium acylglutamate;
 - PEG 8 stearate/cholesterol/phytanetriol/sodium acylglutamate;
 - Polyoxyethylenated methylglucose distearate containing 20 mol of ethylene oxide/cholesterol/sodium acylgluta-

mate;

Hydrogenated lecithin/polyoxyethylenated phytosterol;

Tetraglyceryl tristearate/cholesterol/sodium acylglutamate.

- 5 8. Composition according to any one of Claims 1 to 7, characterized in that the vesicles of the second dispersion are formed of lipids chosen from natural ionic phospholipids containing unsaturated fatty chains having from 16 to 30 carbon atoms, polyol alkyl ethers or polyol alkyl esters containing one or more fatty chains per molecule, including at least one fatty chain with a length of less than 16 carbon atoms, and mixtures thereof.
- 10 9. Composition according to any one of Claims 1 to 8, characterized in that the vesicles of the second dispersion are formed of at least one lipid chosen from:
 Sunflower lecithin;
 Soya lecithin/ethanol/water;
 Soya lecithin/cholesterol/propylene glycol;
- 15 Lauryl polyglyceryl-6-cetearyl glycol ether/dimyrityl phosphate.
10. Composition according to any one of Claims 1 to 9, characterized in that the active agent of the first dispersion and that of the second dispersion provide the same function and/or the same type of effect.
- 20 11. Composition according to any one of Claims 1 to 10, characterized in that the active agents of the first and second dispersions are the same.
- 25 12. Composition according to any one of Claims 1 to 11, characterized in that the active agent contained in the first dispersion is chosen from retinol and the derivatives thereof; tretinoin and isotretinoin; octopirox; triclosan; hexamidine and the salts thereof; chlorhexidine and the salts thereof; azelaic acid and the salts thereof; zinc salts and zinc oxide; clindamycin; N,N-dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)ammonium 5-n-dodecanoylsalicylate; ketoconazole; hydrocortisone and the derivatives thereof; acetylsalicylic acid; β -glycyrrhetic acid.
- 30 13. Composition according to any one of Claims 1 to 12, characterized in that the active agent contained in the second dispersion is chosen from 5-n-octanoylsalicylic acid, salicylic acid, anti-squalene-peroxidation active agents; nitroxide radicals; sunscreen agents; α -hydroxy acids; polyols.
- 35 14. Composition according to any one of Claims 1 to 13, characterized in that it additionally contains an oily phase dispersed in an aqueous phase.
- 40 15. Composition according to any one of Claims 1 to 14, characterized in that it additionally contains hydrophilic or lipophilic adjuvants.
- 45 16. Use of the composition according to any one of Claims 1 to 15 for treating acne.
- 50 17. Use of the composition according to any one of Claims 1 to 15 for the preparation of an ointment intended to treat acne.
- 55 18. Process for the cosmetic treatment of acne, characterized in that it consists in applying to the skin a composition according to any one of Claims 1 to 15.
19. Use, for the cosmetic treatment of acne, of a composition comprising a first dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the deep layers of the skin and which contain at least one first active agent chosen from antimicrobial agents, antiseptic agents, antibiotics, anti-inflammatory agents, anti-seborrhoeic agents, retinol and the derivatives thereof, for treating these deep layers, and a second dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the surface layers of the skin and which contain at least one second active agent chosen from keratolytic agents, protective agents, moisturizing agents and anti-oxidants, for treating these surface layers simultaneously with the treatment of the deep layers.
20. Use of a composition comprising a first dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the deep layers of the skin and which contain at least one first active agent chosen from antimicrobial agents, antiseptic agents, antibiotics, anti-inflammatory agents, antiseborrhoeic agents, retinol and the derivatives thereof, for treating these deep layers, and a second dispersion of lipid vesicles which are capable of penetrating into the surface layers of the skin and which contain at least one second active agent chosen from keratolytic agents, protective agents,

moisturizing agents and anti-oxidants, for treating these surface layers, for the preparation of a dermatological anti-acne composition for the simultaneous treatment of the surface layers and deep layers of the skin.

Patentansprüche

- 5 1. Zusammensetzung gegen Akne zur gleichzeitigen Behandlung der oberflächlichen und der unteren Hautschichten, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Behandlung der unteren Hautschichten eine erste Dispersion von Lipidvesikeln, die in die unteren Hautschichten eindringen können und mindestens einen ersten unter den antimikrobiellen Mitteln, Antiseptika, Antibiotika, Antiphlogistika, Mitteln gegen Seborrhoe und Retinol und seinen Derivaten ausge-
10 wählten Wirkstoff, und zur Behandlung der oberflächlichen Hautschichten eine zweite Dispersion von Lipidvesikeln, die in die oberflächlichen Hautschichten eindringen können und mindestens einen zweiten unter Keratolytika, Schutzmitteln, Hydratisierungsmitteln und Antioxidantien ausgewählten Wirkstoff enthalten, enthält, mit der Maßgabe, daß:
15 1) wenn ein erster Wirkstoff Retinol oder eines seiner Derivate ist, der zweite Wirkstoff kein Keratolytikum oder Hydratisierungsmittel ist; und
2) wenn ein erster Wirkstoff ein Antiphlogistikum ist, der zweite Wirkstoff kein Keratolytikum, Schutzmittel oder Hydratisierungsmittel ist.
- 20 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Vesikel der ersten Dispersion eine Diffusionskonstante der Diffusion von ASL (N-(1-Oxyl-2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)-N-dimethyl-N- hydroxyethylammoniumjodid) in das *Stratum corneum* von $> 1 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ und die Vesikel der zweiten Dispersion eine ASL-Diffusion in das *Stratum corneum* von $< 1 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ gewährleisten.
- 25 3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Vesikel der ersten Dispersion bei Raumtemperatur in einem flüssigen Zustand und die Vesikel der zweiten Dispersion bei Raumtemperatur im Gelzustand vorliegen.
- 30 4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Vesikel der ersten Dispersion einen Einschluß von Glucose während mindestens 24 Stunden und die Vesikel der zweiten Dispersion einen Einschluß von Glucose während weniger als 24 Stunden gewährleisten.
- 35 5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Vesikel der ersten Dispersion aus Lipiden gebildet sind, die mindestens eine lineare und gesättigte Fettkette mit 16 bis 30 Kohlenstoffatomen aufweisen.
- 40 6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Vesikel der ersten Dispersion aus mindestens einem Lipid gebildet sind, das unter hydrierten natürlichen Phospholipiden, gesättigten synthetischen Phospholipiden, Alkylethern von Polyolen mit mindestens einer geradkettigen Fettkette und Alkylestern von Polyolen mit mindestens einer Fettkette sowie ihren Gemischen ausgewählt ist.
- 45 7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Vesikel der ersten Dispersion aus mindestens einem Lipid gebildet sind, das ausgewählt ist unter:
Triglycerylcetyether / Cholesterin / Casein-Lipoaminosäure;
einem Gemisch aus Triglycerylmono-, -di- und -tricetyether / Cholesterin / Dicetylphosphat;
Triglycerylcetyether / Cholesterin / Dicetylphosphat;
Sorbitanpalmitat / Cholesterin / Natriumacylglutamat;
PEG-8-Stearat / Cholesterin / Natriumacylglutamat;
Diglyceryldistearat / Cholesterin / Natriumacylglutamat;
50 Saccharosemono- und -distearat / Cholesterin / Natriumacylglutamat;
PEG-8-Stearat / Cholesterin / Phytantriol / Natriumacylglutamat;
Methylglucosedistearat, das mit 20 mol Ethylenoxid polyethoxyliert ist / Cholesterin / Natriumacylglutamat;
hydriertes Lecithin / polyethoxyliertes Phytosterin;
Tetraglyceryltristearat / Cholesterin / Natriumacylglutamat.
- 55 8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Vesikel der zweiten Dispersion aus Lipiden gebildet sind, die unter natürlichen ionischen Phospholipiden, die ungesättigte Fettketten mit 16 bis 30 Kohlenstoffatomen enthalten, Alkylethern oder Alkylestern von Polyolen mit einer oder mehreren Fett-

ketten pro Molekül, wobei mindestens eine Fettkette weniger als 16 Kohlenstoffatome aufweist, und deren Gemischen ausgewählt ist.

- 5 9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Vesikel der zweiten Dispersion aus mindestens einem Lipid gebildet sind, das ausgewählt ist unter:
 Lecithin aus Sonnenblumen;
 Lecithin aus Soja / Ethanol / Wasser;
 Lecithin aus Soja / Cholesterin / Propylenglykol;
 Polyglyceryl-6-cetearylglykollaurylether / Dimyristylphosphat.
- 10 10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff der ersten Dispersion und der zweiten Dispersion die gleiche Wirksamkeit und/oder die gleiche Wirkungsart aufweisen.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe der ersten und der zweiten Dispersion gleich sind.
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der in der ersten Dispersion enthaltene Wirkstoff unter Retinol und seinen Derivaten, Tretinoin und Isotretinoin, Octopirox, Triclosan, Hexamidin und seinen Salzen, Chlorhexidin und seinen Salzen, Azelainsäure und ihren Salzen, Zinksalzen und Zinkoxid, Clindamycin, 5-(n-Dodecanoyl)-salicylat von N,N-Dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)ammonium, Ketoconazol, Hydrocortison und seinen Derivaten, Acetylsalicylsäure und β -Glycyrrhetinsäure ausgewählt ist.
- 20 13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der in der zweiten Dispersion enthaltene Wirkstoff unter 5-(n-Octanoyl)-salicylsäure, Salicylsäure, Wirkstoffen gegen Peroxidation von Squalen, Nitroxyl-Radikalen, Sonnenschutzfiltern, α -Hydroxysäuren und Polyolen ausgewählt ist.
- 25 14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie ferner eine in einer wäßrigen Phase dispergierte Ölphase enthält.
- 30 15. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie ferner hydrophile und lipophile Hilfsstoffe enthält.
16. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Behandlung von Akne.
- 35 17. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung einer für die Behandlung von Akne bestimmten Salbe.
18. Verfahren zur kosmetischen Behandlung von Akne, dadurch gekennzeichnet, daß es im Auftragen einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 auf die Haut besteht.
- 40 19. Verwendung einer Zusammensetzung zur kosmetischen Behandlung von Akne, die zur Behandlung der unteren Hautschichten eine erste Dispersion von Lipidvesikeln, die in die unteren Hautschichten eindringen können und mindestens einen ersten unter den antimikrobiellen Mitteln, Antiseptika, Antibiotika, Antiphlogistika, Mitteln gegen Seborrhoe, Retinol und seinen Derivaten ausgewählten Wirkstoff enthalten, und zur Behandlung der oberen Hautschichten eine zweite Dispersion von Lipidvesikeln, die in die oberflächlichen Hautschichten eindringen können und mindestens einen zweiten unter Keratolytika, Schutzmitteln, Hydratisierungsmitteln und Antioxidantien ausgewählten Wirkstoff enthalten, enthält.
- 45 20. Verwendung einer Zusammensetzung, die zur Behandlung der unteren Hautschichten eine erste Dispersion von Lipidvesikeln, die in die unteren Hautschichten eindringen können und mindestens einen ersten unter den antimikrobiellen Mitteln, Antiseptika, Antibiotika, Antiphlogistika, Mitteln gegen Seborrhoe, Retinol und seinen Derivaten ausgewählten Wirkstoff enthalten und zur Behandlung der oberflächlichen Hautschichten eine zweite Dispersion von Lipidvesikeln, die in die oberflächlichen Hautschichten eindringen können und mindestens einen zweiten unter Keratolytika, Schutzmitteln, Hydratisierungsmitteln und Antioxidantien ausgewählten Wirkstoff enthalten, enthält, zur Herstellung einer dermatologischen Zusammensetzung gegen Akne zur gleichzeitigen Behandlung der oberflächlichen und unteren Hautschichten.
- 50
- 55